FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GILBERT GÉRAY

Né à Châteaudun (Eure-et-Loir), le 21 février 1896
Externe des Hôpitaux

SYPHILIS ARSÉNO-RÉSISTANTES

ET ARSÉNO-RÉCIDIVANTES

GUÉRIES PAR LE BISMUTH

Président : M. JEANSELME, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, LEJARS, HARTMANN, GOSSET
Clinique ophtalmologique	Dr LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU, COUVELAIRE, JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOULLET	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE Henri	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de notre affectueuse et profonde reconnaissance pour tous les lourds sacrifices qu'ils se sont imposés pour nous.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur GILBERT, médecin des Hôpitaux (Hôtel-Dieu).

Monsieur le Professeur agrégé Maurice VILLARET, médecin des Hôpitaux (Laënnec. Hôtel-Dieu).

Monsieur le Docteur BAUDET, chirurgien des Hôpitaux (Bichat).

Monsieur le Professeur agrégé GOUGEROT, médecin des Hôpitaux (Saint-Antoine).

Monsieur le Docteur GUY-LAROCHE, médecin des Hôpitaux (Tenon).

Monsieur le Docteur BRÉCHOT, chirurgien des Hôpitaux (Saint-Louis).

Monsieur le Docteur CATHALA, accoucheur des Hôpitaux (Saint-Louis).

Monsieur le Docteur R. BURNIER, chef de clinique de M. le Professeur JEANSELME (Saint-Louis).

SYPHILIS
ARSÉNO-RÉSISTANTES
ET ARSÉNO-RÉCIDIVANTES
GUÉRIES PAR LE BISMUTH

INTRODUCTION

L'on sait depuis l'avènement du 606 dans le traitement des maladies syphilitiques, qu'il est des cas où, en dépit de l'introduction dans l'organisme atteint, d'une certaine quantité d'arsenic injecté à hautes doses, les accidents syphilitiques, loin de disparaître, continuent à évoluer, ou bien ne disparaissent que momentanément, sous l'influence du traitement, pour réapparaître dès que le malade est mis au repos.

Tels sont les cas dits « d'arséno-résistance » et d'arséno-récidive ».

Or, il nous a été donné de constater, au cours des stages que nous avons effectués tant à la clinique des maladies spéciales de M. le professeur Jeanselme à Saint-Louis, qu'à celle de M. le professeur Gougerot à Saint-Antoine, que ces cas d'arséno-résistance et d'arséno-récidive cèdent, dans la grande majorité, au traitement par les sels de bismuth, et,

chose capitale à la fois pour le sujet traité et le médecin traitant, nous avons remarqué que c'est plus particulièrement dans ces cas que la cure par le bismuth a été la plus remarquable, tant au point de vue de la disparition des accidents cliniques présentés par les malades qu'au point de vue de l'amélioration de la réaction sérologique obtenue chez ces mêmes malades.

C'est précisément l'ensemble de ces cas avec les résultats que nous a donnés la thérapeutique bismuthique, que nous nous proposons de publier et d'analyser dans cette thèse.

Mais qu'auparavant, il nous soit permis d'adresser à MM. les professeurs Jeanselme et Gougerot, qui nous ont inspiré notre sujet, tous nos remerciements pour les précieux renseignements qu'ils ont bien voulu nous donner et pour la grande complaisance qu'ils ont mis à nous guider sans cesse et à nous conseiller toujours.

HISTORIQUE

Nombreux sont les auteurs qui, depuis la mémorable découverte d'Ehrlich, ont rapporté des observations de malades chez qui l'impuissance de l'arsénobenzol à guérir les accidents syphiliques était manifeste.

Parmi eux, Lévy-Bing, dans les *Annales des maladies vénériennes* de 1907, rapporte deux observations de syphilis graves traitées sans résultat par l'atoxyl.

Gaucher et Louste, en 1908, présentent un malade inutilement traité par l'atoxyl.

Ravaut et Weissenbach exposent plusieurs observations de syphilis traitées par le 606 impunément.

Lévy-Bing, Gaucher et Lévy-Frankel (1913) prétendent que le 606 ne stérilise pas la syphilis.

Aubry, de Toulouse, écrit dans la *Presse médicale* du 3 janvier 1914 qu'il a constaté des récidives chez des syphilitiques soumis à l'arsenic.

Bralez (1915) signale un cas de récidive après 8 injections de 606.

P. Fernet (1919) cite un malade ayant reçu en vain 24 grammes de novarsénobenzol en un an.

Dans de pareilles circonstances, devant le manque d'efficacité de l'arsenic, les praticiens ont fait appel

à la vieille médication mercurielle pour leur venir en aide, et souvent, ils en ont retiré d'excellents résultats. Mais, parfois aussi, la résistance aux médicaments persistait, et, bien que l'arsenic et le mercure aient été employés l'un après l'autre ou d'une façon conjuguée, on ne voyait aucune amélioration se produire.

Ravaut (1912) cite l'observation d'une récidive de chancre au même endroit de la lésion, malgré un traitement intensif pour le salvarsan et le mercure.

Al. Renault (10 juin 1920) rapporte deux cas de syphilis, qui, malgré un traitement continu et régulier, évoluent vers le tabès et la paralysie générale.

Des cas semblables ont été observés par Balzer, Lerredde, Levaditi et Marie.

Lavaux, dans sa thèse de 1921, signale trois observations de malades ayant reçu chacun de 5 à 12 gr. de novarsénobenzol sans aucun résultat.

Oppenheim, De Napoli, Fontana, Montesato, et plus récemment Fournier et Guénot, Truffi, Milian et Gougerot ont présenté de nombreux cas de résistance à l'arsenic.

En résumé, ce rapide aperçu nous montre que la plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître l'existence de syphilis rebelles à l'arsenic.

Par contre, dès la mise en œuvre des sels de bismuth dans le domaine de la pratique courante, nombreux furent aussi ceux qui signalèrent l'action curatrice de ces sels dans les cas où l'arsenic et le mercure ayant échoué, la maladie continuait à évoluer, faisant courir de graves dangers aux porteurs de

tréponèmes, sans préjudice de la contagion toujours possible à laquelle étaient continuellement exposés les gens vivant dans leur ambiance.

Dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie* (séance du 12-1-22), nous entendons le Dr Milian s'exprimer ainsi :

« J'ai obtenu avec le bismuth des résultats remarquables chez des malades qui étaient particulièrement résistants au mercure et à l'arsenic. Chez l'un, par exemple, dont le Wassermann se maintenait positif depuis deux ans, malgré le traitement arsenical, la séro-réaction devint négative après sept injections de bismuth. »

En mars 1922, dans ce même bulletin de dermatologie, Pautrier déclare que « les sels de bismuth semblent être d'excellents spirillicides et devront être employés surtout dans le traitement des cas rebelles aux arsénobenzols ou aux mercuriaux ».

Nicolas, de Lyon ajoute : « Je crois que le bismuth fait très bien dans les accidents résistants à l'arsenic, quels qu'ils soient » et quelques mois après, insiste sur ce sujet en disant :

« Nous avons à plusieurs reprises employé le tartro-bismuthate chez les malades qui s'étaient montrés réfractaires aux arsenicaux, en particulier chez les sujets traités par le novarsénobenzol, qui présentaient régulièrement des récidives de leurs accidents, de deux à trois semaines après la dernière injection arsenicale, faits que nous voyons se produire avec une fréquence croissante. Chez tous ces

malades, le tartro-bismuthate a fait disparaître les accidents, et pour deux d'entre eux, aucun accident nouveau n'a reparu trente et quarante jours après la dernière injection de suspension huileuse du médicament. »

A la séance du 6 juillet 1922 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, Lacapère publie l'observation d'une malade absolument intolérante aux arsénobenzènes, et qui, de ce fait, est mise au traitement par l'amino-arsénophénol.

A la septième injection, la malade présente une lésion papulo-érosive de la vulve qui fourmille de tréponèmes constatés à l'ultra-microscope.

On institue alors le traitement par le bismuth colloïdal en injections intraveineuses ; on obtient la guérison en deux jours et l'accident ne se reproduit plus.

Au Congrès de Paris 1922, Lortat-Jacob et Roberti, parlant du bismuth, s'expriment de la façon suivante : « Sur cinq arséno-résistants, les effets ont été remarquables par l'iodo-bismuthate de quinine. Des plaques muqueuses buccales et génitales, des syphilides cutanées et palmaires, une périostite tibiale, tous accidents apparaissant au cours de séries arsénobenzoliques ou résistant à des séries prolongées avec doses atteignant 0 gr. 90, ont disparu en quatre à dix jours. Par contre, l'action sur le Wassermann semble très lente. »

Louste et Thibault, utilisant également l'iodobismuthate de quinine, signalent au Congrès de Stras-

bourg, les bons résultats qu'ils ont obtenu par l'emploi de ce sel dans le traitement de syphilis arséno-résistantes ou récidivantes.

Signalons enfin la belle observation publiée par Gougerot dans le *Paris Médical* du 3 mars 1923, observation d'un cas de syphilis conjugale arséno-résistante guérie par le bismuth.

PATHOGÉNIE DE L'ARSÉNO-RÉSISTANCE ET DE L'ARSÉNO-RÉCIDIVE

En présence d'un fait d'arséno-résistance, une question se pose : quelle interprétation y a-t-il lieu de donner à l'échec du traitement arsenical ?

Constatons d'abord que l'arséno-résistance se présente sous deux formes :

Tantôt elle est secondaire : les tréponèmes, d'abord sensibles à l'arsenic, s'y accoutument et lui résistent. C'est la théorie d'Ehrlich. Ou bien, ils s'adaptent aux anticorps immunisants fabriqués par le malade. C'est la théorie de Widal.

Tantôt l'arséno-résistance est primitive, c'est-à-dire que, d'emblée, la syphilis se montre rebelle à l'arsénobenzène.

Deux pathogénies ont été invoquées pour expliquer cette arséno-résistance primitive.

S'agit-il « d'un état spécial des humeurs de l'organisme ne transformant pas les arsénobenzènes de façon à les rendre spirillicides » ? C'est ce que pense Yernaux. Il en est ainsi chez des malades dont nous avons vu plusieurs exemples, malades arséno-résistants alors que le ou la contagionnante ne sont pas arséno-résistants ; le virus n'avait rien de spécial ; il

est devenu arséno-résistant chez le contagionné. Glibert a cité un cas identique : une prostituée dont la syphilis n'était pas arséno-résistante a contaminé un jeune homme dont la syphilis est rebelle à l'arsenic.

S'agit-il, au contraire, d'un virus spécial? comme le prétend Dekeyser. Il en est ainsi dans certains cas où l'on retrouve chez plusieurs personnes infectées par le même virus, les mêmes propriétés d'arséno-résistance, par exemple dans des syphilis familiales : le mari et la femme, ou le père, la mère et les enfants ont une syphilis arséno-résistante. Quelques observations ont été publiées, de syphilis arséno-résistantes conjugales, notamment en Belgique : Dekeyser, De Grave, Glibert, par exemple, ont cité des syphilitiques arséno-résistants communiquant à leurs maîtresses une syphilis arséno-résistante.

En réalité, ces deux pathogénies sont vraies, mais s'appliquent à des cas différents.

D'ailleurs, entre ces deux formes d'arséno-résistance primitive et secondaire, existent des formes de transition : Gougerot a suivi, dans cet ordre d'idées, un malade qui, guéri par l'arsenic, puis non traité et négligent, est devenu « arséno-resistant secondaire » et a donné à sa maîtresse une syphilis d'emblée arséno-résistante.

Quant aux cas de syphilis arséno-récidivantes, leur pathogénie semble pouvoir s'expliquer de la façon suivante : Le virus infectant s'atténue au contact de l'arsenic, mais reprend toute son activité, dès qu'il

est soustrait à son influence. L'arsenic n'a pas ici la valeur d'un médicament curateur, à effet persistant ; c'est un palliatif, et son action rapide, mais par contre fugace, en fournissant une preuve de son insuffisance, à la faveur de la réapparition des accidents, commande, de même que pour les cas d'arséno-résistance, l'emploi d'un médicament à effets plus lents peut-être, mais aussi plus durables, médicament que nous possédons aujourd'hui, depuis que l'arsenal de la thérapeutique syphilitique moderne s'est enrichi d'une arme nouvelle : nous voulons parler des sels de bismuth.

TRAITEMENT DES SYPHILIS ARSÉNO-RÉSISTANTES ET RÉCIDIVANTES PAR LE BISMUTH

C'est Sazerac et Levaditi, qui, en 1920, étudièrent les premiers l'action du bismuth dans la syphilis humaine. Ils utilisèrent le tartro-bismuthate de potassium et de sodium qui leur donna des résultats tellement satisfaisants que de nombreux syphiligraphes n'hésitèrent pas à user aussitôt du bismuth.

En 1922, le Congrès de Dermatologie de Paris consacra d'une manière éclatante l'importance de leur découverte. Jeanselme, Hudelo, Milian, Gougerot, Gastou, Lortat-Jacob, Nicolas, Massia et Gâté, de Lyon, et de nombreux auteurs étrangers furent unanimes à conclure à l'heureuse efficacité des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis.

Tartro-bismuthate de sodium et de potassium, succinate de bismuth, oxydes de bismuth, iodobismuthate de quinine, bismuth colloïdal furent tour à tour utilisés et donnèrent des résultats concordants.

Mais un point demeurait délicat à résoudre : la question des doses utiles à injecter. Des doses faibles, prudemment injectées, provoquèrent, du fait de leur insuffisance, la réapparition des accidents

chez plusieurs malades. Par contre, de fortes doses, utilisées massivement, amenèrent chez d'aucuns des accidents sérieux, principalement des stomatites bismuthiques graves, qui ont fait l'objet d'une étude très intéressante de Milian et Perrin dans la séance du 12 janvier 1922 de la Société française de Dermatologie.

Quelle est donc la dose de choix à employer ?

Actuellement, presque tous les auteurs s'accordent pour injecter aux malades 0 gr. 15 de composé bismuthique tous les deux jours et au total, pour un traitement, une dose maxima de 3 grammes répartie en 20 piqûres.

Il est évident que cette posologie des sels de bismuth varie avec l'état de chaque malade et qu'il y a lieu, au cours du traitement, de surveiller de très près l'élimination du médicament dont l'accumulation dans l'organisme peut donner naissance à de graves perturbations, témoin l'albuminurie abondante qui peut en résulter.

Ces cas d'intolérance mis à part, la quantité de 3 grammes de composé bismuthique, injectés par doses fractionnées et toujours égales en quinze à vingt fois, a suffi, dans la plus grande majorité des cas traités, à faire définitivement disparaître des accidents qui persistaient parfois depuis de longs mois et à rendre négative une réaction de Wassermann qui s'obstinait à demeurer positive, malgré des attaques répétées par les arsénobenzènes ou le mercure.

Nous ajouterons qu'il y a lieu, tout au moins au début du traitement, de laisser s'écouler un intervalle de repos de trente à quarante-cinq jours environ entre deux séries d'injections.

Plus tard, en l'absence de tous accidents et en présence d'un Wassermann négatif à plusieurs reprises, il sera bon d'espacer les cures et mieux encore de les alterner avec le mercure et l'iodure de potassium.

Disons enfin un mot des différents sels de bismuth employés jusqu'à ce jour. Les uns sont solubles : tels le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, en solution aqueuse, ou « luatol » ; le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, en suspension huileuse, le benzo-bismuth, de Grenêt et Drouin.

D'autres sont insolubles : Parmi eux, le tartro-bismuthate de sodium et de potassium insoluble en suspension huileuse, ou « trépol », l'iodobismuthate de quinine ou « quinby » ou « quinio-bismuth », l'hydroxyde de bismuth dont il a été fait deux spécialités, le « curaluès » et le « muthanol », différant seulement par leur teneur en bismuth métal et parce que le second possède en plus des propriétés radifères dues à l'adjonction de bromure de mésothorium ; l'oxychlorure de bismuth ou bisclorol, sel insoluble en suspension dans l'eau camphrée ; le bismuth précipité, encore connu sous le nom de « néo-trépol » ; enfin, le bismuth colloïdal spécialisé sous le nom « d'ionoïde de bismuth », et le « sigmuth », combinaison bismuthique en milieu soufré.

On a longuement discuté pour savoir sous quelle forme, soluble ou insoluble,il valait mieux employer le bismuth.

Les avis sont encore à ce sujet très partagés, les uns recommandant l'usage des sels solubles en raison de leur élimination rapide, les autres les rejetant, en raison de leur grande toxicité.

Sans vouloir prendre fait et cause pour l'une ou l'autre de ces deux opinions, nous nous contenterons de signaler l'importance qu'il y a à adopter une bonne technique pour la pratique des injections. La plupart des sels de bismuth étant injectés par la voie intra-musculaire, il faut d'abord avoir soin d'agiter l'ampoule qui contient des billes de verre pour homogénéiser le liquide, puis, comme le recommande notre maître Jeanselme,choisir un point convenable, en l'espèce la partie haute de la fosse iliaque externe et procéder ensuite comme s'il s'agissait d'une piqûre d'huile grise : enfoncer l'aiguille, vérifier s'il ne coule pas de sang, de manière à éviter d'injecter le produit dans un vaisseau, enfin, dans un troisième et dernier temps, pousser lentement l'injection du médicament.

OBSERVATIONS

I. — Arséno-résistants

Observation I (M. Guibert, de Tours)

Syphilis primaire

M. P..., âgé de 46 ans, vient nous consulter le 9 novembre pour une petite lésion du fourreau de la verge. La lésion a les dimensions d'un haricot environ ; elle est indurée nettement, remonte à une huitaine de jours et est apparue à peu près trois semaines après un coït suspect. Elle s'accompagne d'une légère adénite inguinale indolore. L'examen de la sérosité par le procédé de Fontana-Tribondeau dénote la présence de quelques tréponèmes. Nous posons donc le diagnostic de chancre induré et commençons aussitôt un traitement mixte par des injections intra-veineuses de novar et intra-musculaires d'huile au calomel. Nous débutons à la dose de 0 gr. 15 et montons de sept jours en sept jours jusqu'à la dose de 0 gr. 90. Le malade reçoit en tout 6 gr. 25 de novar. Or, pendant toute la durée du traitement, au lieu d'une amélioration quelconque, nous constatons une aggravation progressive de la lésion. Elle augmente d'étendue, sans toutefois prendre une allure vraiment phagédénique. Peu à peu, elle arrive à atteindre à peu près les dimensions d'une pièce de 5 francs; les bords sont déchiquetés, irréguliers, taillés à

pic et le tout a la consistance d'un macaron. Le suitement séro-purulent est très abondant et peut tenir en partie à des infections surajoutées par manque d'hygiène du malade. Enfin, tous les traitements possibles surajoutés, usuels ou non, air chaud, antiseptiques, balnéation chaude, ne donnent absolument aucune amélioration. Le processus semble à un point mort, sans qu'il se produise la plus petite apparence de tendance vers la cicatrisation. Voyant que tous les moyens sont impuissants et que même les doses massives ne nous donnent aucun résultat, nous décidons sans grand enthousiasme de tenter le traitement par le tartrobismuthate de sodium et de potassium. Nous unissons l'usage externe, en pommade à l'usage interne en injections bi-hebdomadaires de la solution huileuse par la voie intra-musculaire.

Au bout de six injections, nous commencons à constater un affaissement très net et une régularisation des bords de la lésion qui, elle-même, devient plus souple. Depuis, la tendance vers la guérison est rapide et, à la huitième injection, nous suspendons tout traitement local, la cicatrisation étant presque complète. Le médicament a été en principe bien toléré ; pas de stomatite. Certaines injections ont seulement donné, au moment même, une réaction douloureuse extrémement violente.

Ce cas nous a paru devoir être publié. C'est la première fois que nous nous trouvons en présence d'un accident primitif, bactériologiquement contrôlé, résistant à la fois à un traitement arsenical et mercuriel également intensif. D'autre part, l'action héroïque et élective du tartro-bismuthate de potassium et de sodium nous semble constituer un document intéressant.

En résumé, accident primitif soumis dès le début à un

traitement mixte par des injections intra-musculaires d'huile au calomel et par des injections intra-veineuses de novar (6 gr. 25) et à des soins locaux. Aucune amélioration.

Huit injections de tartro-bismuthate de potassium et de sodium intra-musculaires amènent la cicatrisation.

Observation II (personnelle). — *Syphilis conjugale*

(Suivie dans le service de M. le professeur Jeanselme)

Un homme de 38 ans se présente le 20 décembre 1921 à la consultation, atteint d'un chancre induré typique du sillon balano-préputial : l'ultra-microscope montre de nombreux tréponèmes dans l'exsudat.

Le Bordet-Wassermann pratiqué à cette date est encore négatif, car le chancre ne date que de huit jours.

Le malade est aussitôt mis au traitement et reçoit une série de dix piqûres de novarsénobenzol aux doses croissantes de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 75, 0 gr. 75, 0 gr. 75, 0 gr. 75, 0 gr. 75, donc, au total, 6 grammes. Cette série de piqûres, commencée le 20 décembre 1921, se termine le 5 mars 1922.

Dès la troisième piqûre, l'accident primitif est à peu près complètement disparu et guérit bientôt: au début donc, cette syphilis n'était pas arséno-résistante.

Le traitement, arrêté en date du 5 mars, est repris le 15 avril 1922. Le malade reçoit une nouvelle série de dix piqûres de novarsénobenzol identique comme nombre, doses et intervalles de temps, à la première série d'injections, donc 0 gr. 15 à 0 gr. 75, et dose totale de 6 grammes.

Ce deuxième traitement, commencé le 15 avril, prend fin le 1er juillet : le malade paraît guéri.

A peine mis au repos, le malade se présente de nouveau à la consultation (5 juillet), montrant à la paume des mains et simultanément à la plante des pieds, de multiples syphilides secondaires, papulo-cornées, de dimension moyenne d'une pièce de 0 fr. 50 aux mains, plus volumineuses à la plante des pieds. Au toucher, ces éléments sont durs, ligneux, et de couleur lie de vin. Les plus avancés en date sont nettement cornés et de couleur jaunâtre. Le malade affirme que ces lésions ont commencé avant la fin de la cure. Le Bordet-Wassermann, à cette date (12 juillet) est positif total : H°, sans aucun autre accident.

Dès que la syphilis du mari apparut certaine, la femme, qui avait eu un seul rapport avec le malade depuis l'apparition chez ce dernier de l'accident primitif, est mise au traitement prophylactique. Elle reçoit trois injections de novar de 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45, du 22 décembre 1921 au 8 janvier 1922, mais elle présente dès la troisième injection (8 janvier) une intolérance marquée à l'arsenic : fièvre intense, vomissements, subictère, et, sur tout le corps, apparaît un érythème, qui disparaît rapidement en quelques jours, dès la cessation du traitement. (Il faut noter que cette femme a un foie nettement déficient, conséquence d'éthylisme avéré.)

Le 12 février 1922, la femme présente à son tour un chancre induré typique de la fourchette avec un gros ganglion inguinal gauche indolore. Le Bordet-Wassermann est encore négatif (H°), le 18 février.

Du 16 février au 5 avril, elle reçoit immédiatement douze piqûres de 1 centimètre cube d'amino-arsénophénol (éparséno),

faites à raison de deux par semaine pendant six semaines consécutives, qui guérissent le chancre.

Puis, elle fait une deuxième cure de douze injections, du 8 mai au 25 juin.

Mais entre les onzième et douzième piqûres (20 juin), apparaissent sur la face antérieure et extérieure des deux avant-bras, des éléments maculeux rougeâtres, arrondis, disséminés, de dimensions variables, allant du volume d'une pièce de 0 fr. 50 à celui d'une pièce de 2 francs. Très rapidement, ces éléments s'élargissent, atteignant les dimensions d'une pièce de 5 francs, et parfois davantage. Ils s'indurent et se présentent recouverts d'une pellicule mince, dure, sèche, craquelée par endroits. La malade nerveuse, inquiète, accuse de vives démangeaisons.

Il n'est pas douteux qu'il s'agit de larges syphilides papulo-squameuses. Le diagnostic est confirmé par la présence de larges syphilides papuleuses, groupées, psoriasiformes, de la joue gauche, et de deux plaques muqueuses opalines situées sur la face dorsale de la langue, de part et d'autre de la ligne médiane. Le Bordet-Wassermann jusque-là négatif est positif total (H°), le 25 janvier 1922.

La malade est mise au traitement bismuthé le 27 juin et son mari le 5 juillet. Ils reçoivent l'un et l'autre une série de douze injections d'hydroxyde de bismuth (curaluès), à raison de deux injections par semaine durant six semaines consécutives.

Chez la malade, dès la troisième piqûre, le 2 juillet 1922, disparaissent les syphilides groupées de la joue et les plaques muqueuses linguales ; les larges éléments infiltrés des avant-bras s'affaissent et pâlissent, puis disparaissent vers la sixième injection. A la fin de cette série d'injections de bis-

muth, la patiente est complètement guérie. Seules, persistent très pâles et s'atténuant de jour en jour, des macules pigmentaires, au niveau de chacun des éléments constatés.

Chez le malade, les syphilides palmaires et plantaires sont complètement disparues le 17 juillet, c'est-à-dire après la sixième piqûre de curaluès.

Enfin, à la fin de cette série d'injections bismuthées, le 30 juillet, le Bordet-Wassermann est négatif (II^e). Il y a donc non seulement guérison clinique mais encore sérologique par le bismuth.

Depuis juillet, c'est-à-dire depuis cinq mois, on a poursuivi avec succès cette médication, qui est très bien tolérée par chacun des deux malades.

Aucun accident n'est apparu depuis le 30 juillet 1922 et le Wassermann des mari et femme est resté dès lors négatif (H^e).

Plusieurs remarques sont à faire :

Chez le mari contaminateur et la femme contaminée, la syphilis a eu la même évolution, le même aspect clinique, la même arséno-résistance secondaire, la même sensibilité au bismuth.

D'abord le virus semble obéir à l'arsénobenzène ; le chancre chez tous les deux se cicatrise, se résorbe. Mais, avant la fin de la cure, ou tout au moins cinq jours après la deuxième cure de 6 grammes de 914 chez le mari, avant la fin de la deuxième cure de douze injections de 132, entre la onzième et douzième injection chez la femme, apparaissent des syphilides.

Chez tous les deux, ce sont des lésions de même type, syphilides papulo-squameuses, palmo-plantaires chez le mari, disséminées aux avant-bras, à la joue chez la femme,

qui eut en même temps deux plaques muqueuses de la langue. Ni chez l'un, ni chez l'autre, il n'y a eu l'explosion classique de la syphilis secondaire, pas de roséole, etc...

Chez tous deux, le Wassermann négatif à la période du chancre, est devenu positif total lors de l'éruption papulo-squameuse.

Chez tous deux, le bismuth sous la forme d'hydroxyde, a amené une guérison rapide, clinique et sérologique, guérison qui se maintient depuis plus de cinq mois.

Ce virus conjugal secondairement arséno-résistant, n'est donc ni bismutho-résistant, ni bismutho-récidivant.

En résumé, il s'agit d'une syphilis conjugale qui semble d'abord obéir aux arsénobenzènes, puis dont les accidents apparaissent sous une forme identique et spéciale (secondo-tertiaire), malgré le traitement : donc arséno-résistance secondaire.

Enfin, guérison, obtenue par l'hydroxyde de bismuth.

Observation III (Milian). — *Syphilis secondo-tertiaire*

Malade de 30 ans, couvert de syphilides papuleuses généralisées, non encore traité.

Après cinq injections de novarsénobenzol, aux doses de 0 gr. 30, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 45, 0 gr. 60, nouvelle explosion de syphilides papuleuses du tronc ; on continue le traitement aux doses 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 0 gr. 90, et seulement à la huitième injection, l'éruption disparaît presque entièrement ; à la fin de la série, la réaction de Wassermann est totalement positive ; immédiatement, on

met le malade au traitement par l'huile grise ; à la cinquième piqûre, récidive des syphilides linguales ; épicondylite droite ; périostite et douleurs ostéocopes. Traitement par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium. Guérison de tous les accidents dès la cinquième piqûre.

En résumé, malgré 6 gr. 45 de novar et une série d'huile grise, des récidives se produisent ; avec cinq injections de trépol, on voit la guérison survenir.

M. Milian, lui-même, conclut : « on ne peut pas trouver d'observation objective plus démonstrative de la puissance du bismuth survenant sur des accidents développés malgré le mercure et l'arsénobenzol. »

Observation IV (Dr Benech, de Nancy)

Syphilis tertiaire

Femme de 40 ans, soignée en août et septembre 1921, pour une ostéo-périostite de la voûte cranienne au début, et caractérisée à cette époque par des maux de tête à prédominance nocturne.

Les traitements mercuriels et arsenicaux alors institués n'amenèrent que de médiocres résultats. La malade, très peu améliorée, revient en mars 1922 dans un état lamentable ; les maux de tête sont devenus intolérables ; l'état général est très mauvais, l'amaigrissement considérable et des idées de suicide poursuivent cette malheureuse. A ce moment, on commence un traitement par les sels solubles de bismuth. Dès la cinquième injection intraveineuse journalière, les maux de tête disparaissent complètement, sauf

quelques douleurs sourdes survenant de loin en loin ; à la huitième injection, tout rentre dans l'ordre. Devant l'apparition d'un liseré gingival, nous arrêtons le traitement pendant quatre jours, et le reprenons par voie veineuse à raison d'une injection tous les deux jours (chaque injection : 0 gr. 10 de tartro-bismuthate soluble).

Ce traitement est fait pendant seize jours ; la malade quitte l'hôpital et revient tous les deux jours recevoir une injection de sel de bismuth.

L'état général est considérablement amélioré ; la malade prend du poids et est absolument méconnaissable. Deux radiographies, une avant le traitement, l'autre après, permettent d'apprécier la beauté des résultats obtenus.

En résumé, huit injections de sel soluble de bismuth amènent la résolution d'une gomme de la voûte cranienne, alors que les traitements arsenicaux et mercuriels n'avaient donné que des résultats insuffisants.

Observation V (Tixier). — *Syphilis héréditaire*

Enfant de 12 ans, régulièrement traité, est en octobre 1920 dans un état lamentable : ulcération gommeuse de la lèvre supérieure et surtout, agitation extrême ; le liquide céphalo-rachidien contient une forte proportion d'albumine et beaucoup de lymphocytes.

L'enfant reçut en dix-huit jours dix injections intra-musculaires de trépol, faisant un total de 1 gr. 55 de médicament.

Dès la troisième injection, tous les symptômes s'atténuaient ; vers le milieu du traitement, ils avaient entièrement disparu.

Une ponction lombaire faite après la dixième injection donnait issue à un liquide céphalo-rachidien normal.

En résumé, efficacité du trépol chez un enfant de 12 ans, hérédo-spécifique, rebelle au traitement classique.

Observation VI (Louste et Thibault)

B... Emilienne, 19 ans. Syphilis secondaire : roséole et syphilides buccales; quelques papules sur les avant-bras, 15 janvier, B. W. = + + + +.

A partir du 15 janvier, la malade reçoit une injection intraveineuse bihebdomadaire d'abord, puis, hebdomadaire, de novarsénobenzol aux doses suivantes : 15, 30, 45, 60, 60, 60, 75 centigrammes; sous l'influence de ces injections, aucune amélioration n'est observée et même, alors que la malade recevait les deux dernières piqûres, les lésions buccales marquaient une tendance nette à l'extension.

En effet, le 25 février, en plein traitement, et après 3 gr. 45 de novarsénobenzol, on constate sur les deux avant-bras, de nombreuses papules syphilitiques, caractéristiques, et dans la cavité buccale de nombreuses plaques muqueuses à tendances ulcéreuses, siégeant sur les lèvres, la langue et la face interne des joues. B. W. = + + + +.

Le 26 février, la malade est mise au traitement bismuthique ; injections intra-musculaires trihebdomadaires de colmuthol (colloïdal), à la dose de 0 gr. 02 de bi-métal par injection. La malade, très rapidement améliorée par les deux premières injections, ne suit qu'un traitement très irrégulier et véritablement infime : ce traitement, qui consiste en

moyenne en une injection de 2 centigrammes de bismuth-métal par semaine, entraîne cependant une disposition totale et rapide des lésions.

La dose totale de la série fut seulement de 0 gr. 28 de bi-métal en quatorze injections réparties sur un espace de trois mois.

En dépit de la faiblesse de ce traitement, la malade, en fin de série (25 avril) ne présente plus aucun accident. Wassermann = — — — —. Revue deux mois après (25 juin); aucun accident. W ≡ — — — —.

Observation VII (personnelle). — *Syphilis cérébrale*

M. R..., âgé de 25 ans est atteint d'une syphilis ignorée, probablement héréditaire. Le premier accident remonte en septembre 1919 : hémiparésie droite occupant la face, les membres supérieur et inférieur et apparaissant brusquement. Cette hémiparésie a été précédée pendant un an de crises extrêmement fréquentes de céphalée, mal soulagées par l'aspirine. Six mois auparavant, le malade avait eu une parésie de la jambe droite durant quelques instants, accompagnée de vertiges, à laquelle il n'avait attaché aucune importance. La réaction de Bordet-Wassermann est positive.

Durant les années 1919-1920, le malade reçoit : trois séries de vingt piqûres de cyanure et une série de benzoate de mercure intra-musculaire.

A ce moment, la céphalée disparaît ; on ne relève aucun trouble moteur ; les réflexes oculaires sont normaux, mais on note une inégalité pupillaire.

En juin 1920, reprise de la céphalée. On fait alors : une série de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 60 × 3, soit 2 gr. 25 de novar. En octobre 1920, nouvelle série de : 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 × 2, 0 gr. 60 × 2, soit 2 gr. 55 de novar.

De février à avril 1921, nouvelle série de : 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75 × 2 soit 2 gr. 70 de novar.

En octobre, il est fait une série d'huile grise. A la fin de cette série, la céphalée reparaît plus intense avec des fourmillements dans la main et le pied droits.

On fait alors :

De novembre 1921 à janvier 1922, vingt piqûres de novarsénobenzol sous-cutané (deux par semaine), de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 chacune.

Malgré le traitement arsenical sous-cutané, les maux de tête sont persistants et paraissent même aggravés à la suite de chaque injection.

De fin janvier 1922 au 27 mars 1922, on fait : Une série de 0 gr. 15, 0 gr. 25, 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 60 × 2, 0 gr. 75 0 gr. 90 × 3 = 6 gr. 50 novar.

La céphalée disparaît et le malade ne présente aucun trouble moteur. Sans interruption, on fait une série d'huile grise (6 injections de 0 gr. 10). Reprise de la céphalée.

Du 20 avril 1922 au 2 juin 1922, nouvelle série de : 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90 × 3 soit 4 gr. 80 de novar.

La céphalée disparaît ; mais on est obligé d'interrompre le traitement pour sécheresse de la peau et fatigue générale.

A la fin du mois de juin 1922, réapparition des céphalées et des vertiges.

On met alors le malade au bismuth.

De juillet à août 1922, on fait vingt injections de quinby.

L'amélioration est complète et persistante ; aucun trouble.

Une nouvelle série de douze quinby est faite en janvier et février 1923.

Le malade revu en mars 1923 va tout à fait bien.

En résumé, un traitement arsenical ininterrompu de novembre 1921 à juin 1922, c'est-à-dire pendant huit mois, d'abord à petites doses, puis à hautes doses, non seulement s'est montré tout à fait inactif, mais encore a donné lieu à des manifestations d'intolérance grave.

Le bismuth put être employé sans inconvénient et permit de soulager rapidement le malade.

Un total de 18 gr. 80, de novar intraveineux,

Vingt piqûres de novar sous-cutané,

Soixante injections de cyanure intraveineux,

Une série de benzoate Hg intramusculaire,

Une série d'huile grise,

Six injections de 0 gr. 10 d'huile grise n'ont apporté aucun résultat.

Trente-deux injections de quinby amènent une amélioration rapide.

II. — Arséno-récidivants

Observation I (Louste)

G..., 32 ans, petite taille, 52 kigos, chancre induré double de la verge en octobre 1920 ; pas d'accidents secondaires. B.-W. = — + + +.

En novembre et décembre, première série de novar intraveineux (doses : 0 gr. 60 ; dose totale : 4 gr. 30.

En janvier 1921, B. W. = + + + +, deuxième série de novar (doses : 0 gr. 60 ; dose totale : 4 gr. 60. Vingt jours après se montrèrent des plaques muqueuses buccales.

En avril et mai, troisième série de novar (4 gr. 80) ; en août, B.-W. = + + + +, quatrième série de novar (4 gr. 60) ; en novembre, B.-W. = + + + +, cinquième série de novar (4 gr. 80) avec doses de 0 gr. 75. En février 1922, B.-Wassermann = + + + +, sixième série de novar (5 gr. avec trois fois 0 gr. 90). En mai 1922, B.-W. = + + + +, septième série de novar. (5 gr. 60 avec cinp fois 0 gr. 75).

Vingt jours après, apparition de deux plaques érosives linguales contenant des tréponèmes mobiles. Bordet-Wassermann = + + + +.

Le traitement au quinby est institué ; une ampoule de 3 centimètres cubes deux fois par semaine (0 gr. 30) ; dès la deuxième piqûre, les plaques disparaissent. La série est de vingt injections ; quinze jours plus tard B. W. = — — — +.

Le malade est revu un mois plus tard ; pas d'accidents ; deuxième série de quinby (15 injections).

Un mois après, pas d'accidents. B.-W. = — — —.

Troisième série de quinby. Le malade a été revu et depuis huit mois ne présente aucune récidive ; le B.-W. reste négatif.

Observation II (Barbier)

R. P..., 26 ans, 23 janvier 1922 ; chancre induré du prépuce, roséole. B. W. = + + + + +.

Première série de novarsénobenzol, intraveineux, 15, 30, 45, 60, 60, 75, 75, 90.

Deuxième série de novar (5 gr. 20). Un mois après, B.-Wassermann = — — — — —. Malgré cela, douze jours plus tard apparaît sur le dos de la langue une plaque muqueuse hypertrophique, dans laquelle on retrouve des tréponèmes (le malade est très fumeur) ; B.-W. à ce moment — — — +.

Une troisième série de novar régulièrement suivie jusqu'à une dose totale de 5 gr. 40, ne détermine qu'une lente cicatrisation de la lésion.

Un mois sans traitement ; à ce moment réapparition d'une plaque hypertrophique analogue à la première (Le malade fume toujours).

Quatrième série de novar (5 gr. 20) ; guérison lente.

Le malade s'absente deux mois ; à cette date on constate encore deux plaques muqueuses hypertrophiques. B.-W. — + + + +.

Le traitement bismuthique institué n'est pas continué ; le malade l'ayant refusé après une injection douloureuse.

Une cinquième série de novar est administrée (5 gr. 50) ; les lésions cèdent lentement, mais un mois après, toute une série de plaques muqueuses apparaissent sur la langue, à la pointe et à la base, sur les lèvres, avec tréponèmes et Wassermann = + + + +.

Le traitement bismuthique, enfin accepté (quinby, deux injections de 0 gr. 30 par semaine), amène une guérison extrêmement rapide (2e piqûre) ; seize piqûres en tout.

Un mois après la fin de la série, pas de récidive. B.-W. = — — — — ; nouvelle série de quinby ; pas de récidive par la suite depuis six mois.

Observation III (Barbier)

A. V..., 26 ans, 27 février 1922 : chancre induré du sillon balano-préputial. Adénopathie inguinale depuis un mois. B.-W. = + + + +.

Traitement par novarsénobenzol intraveineux, régulièrement suivi : 15, 30, 45, 60, 60, 60, 75, 75, 75 = 4 gr. 95.

Le malade est revu trois semaines après, porteur de plaques muqueuses amygdaliennes. B. W. = + + + +. Remis au novar, le malade présente après 0 gr. 15 une crise nitritoïde assez intense ; il n'est pas revu d'un mois.

A ce moment, il est porteur de deux plaques muqueuses amygdaliennes, et d'une plaque érosive linguale. B.-W. = + + + +.

Traitement bismuthé (colmuthol) intra-musculaire deux fois par semaine ; 0 gr. 02 puis 0 gr. 05 par injection. A la troisième piqûre, les plaques muqueuses ont disparu (après 0 gr. 05 de bi-métal). La série est continuée jusqu'à quinze injections. Le malade s'absente deux mois. Pas d'accidents. B.-W. = — — — —. A ce moment, deuxième série de colmuthol. Le malade revu trois mois après, n'a pas de récidive. B.-W. = — — — —.

CONCLUSION

De toutes les observations que nous venons de citer, il nous est possible de tirer les conclusions suivantes :

C'est d'abord, qu'il est des cas relativement fréquents où la thérapeutique arsenicale est ou bien inefficace ou bien insuffisante. On assiste alors, en dépit du traitement, à l'évolution des lésions ou à leur récidive.

C'est ensuite que ces cas d'arséno-résistance ou d'arséno-récidive sont particulièrement sensibles au traitement par les sels de bismuth, dont l'emploi judicieux apporte au malade la guérison de ses accidents, en même temps qu'une amélioration assez rapide et généralement persistante des résultats sérologiques obtenus dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien.

Enfin, nous concluerons, en disant que, dans la pratique, il faut savoir varier les attaques contre la syphilis, alterner les cures d'arsenic, de mercure et de bismuth, et, lorsqu'on rencontre une arséno-résistance ou une arséno-récidive, user aussitôt du bismuth.

La guérison de ces cas rebelles à l'arsenic est le plus grand mérite de la si remarquable découverte nouvelle de Sazerac et Lavaditi.

Vu : le Président de la thèse,
JEANSELME

Vu : Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Aubry. — Sur la récidive de la syphilis traitée par les arsenicaux (Province médicale, janvier 1914).

Barbier. — Mercure. Arsenic. Bismuth. Thèse Paris, 1923.

Fernet. — Persistance d'accidents secondaires contagieux chez un syphilitique longuement traité par des injections d'arnésobenzènes (Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, mars 1919).

Fournier (*A.*). — Deux cas de syphilis réfractaires aux traitements spécifiques (Bulletin de la Société de Dermatalogie et Syphiligraphie, 18 janvier 1899).

Girou et Patte. — Les arséno-résistants (Annales des maladies vénériennes, 1914, p. 40).

Gaucher et Lévy-Frankel. — Les récidives de la syphilis après le traitemnt par le 606 (Annales des maladies vénériennes, janvier 1913).

Guibert, de Tours. — Sur un cas d'arséno-résistance cédant au traitement par le bismuth (Annales de Dermatologie, 1922, p. 126).

Gougerot. — Syphilis arséno-résistante conjugale guérie par le bismuth (Paris médical, 3 mars 1923).

Jeanselme, Chevallier, Pomaret, Blamoutier, Joannon. — Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis (Société de Dermatologie, séance du 12 janvier 1922).

Louste, Thibault et Barbier (*G.*). — Efficacité du bismuth dans l'arséno-résistance (Congrès de Dermatologie, 1923).

Lortat-Jacob et Roberti. — Congrès de Paris, 1922.

Lavaux. — Etudes sur l'arséno et mercuro-résistances. Thèse Paris, 1920.

Lacapère. — Quelques échecs des arsénobenzènes dans le trai-

tement de la syphilis (Société de Dermatologie et Syphiligraphie, séance du 6 juillet 1922).

Milian. — Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique (Paris médical, 1922).

Milian et Perrin. — Stomatite bismuthique (Société de Dermatologie, séance du 12 janv. 1922).

Nicolas, Massia et Gâté, de Lyon. — Sur l'emploi de l'émétique de bismuth dans le traitement de la syphilis à la clinique de Dermatologie de l'Antiquaille (Société de Dermatologie, mars 1922).

Sazerac et Levaditi. — Traitement de la syphilis par le bismuth (C. R. Académie des Sciences, CLXXIV, 1922).

Imp. de la Faculté de médecine, Jouve & Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6129-24